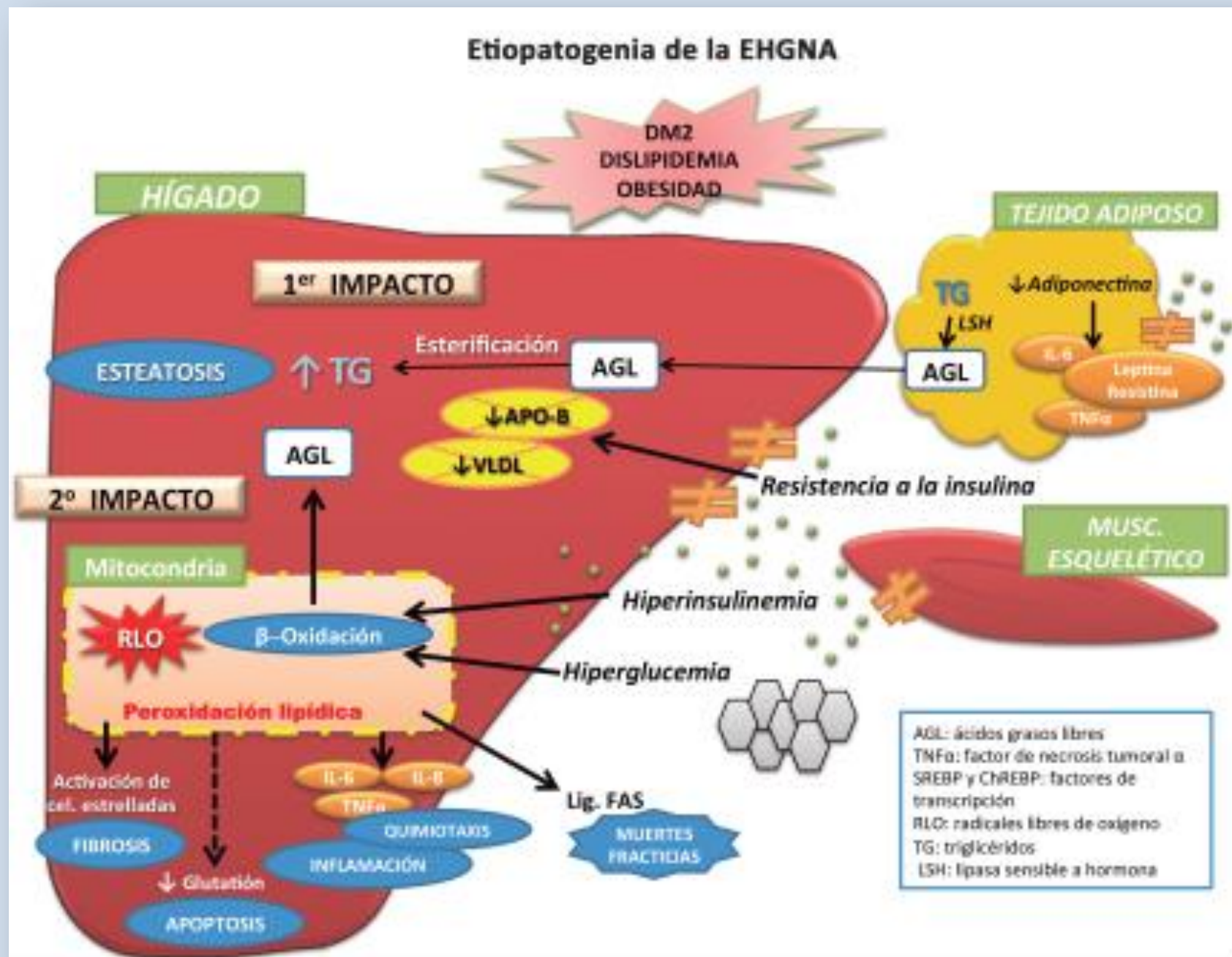




# FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN IMPLICADOS EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHOLICA

Alumno: Félix Ponce de León Guerrero

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



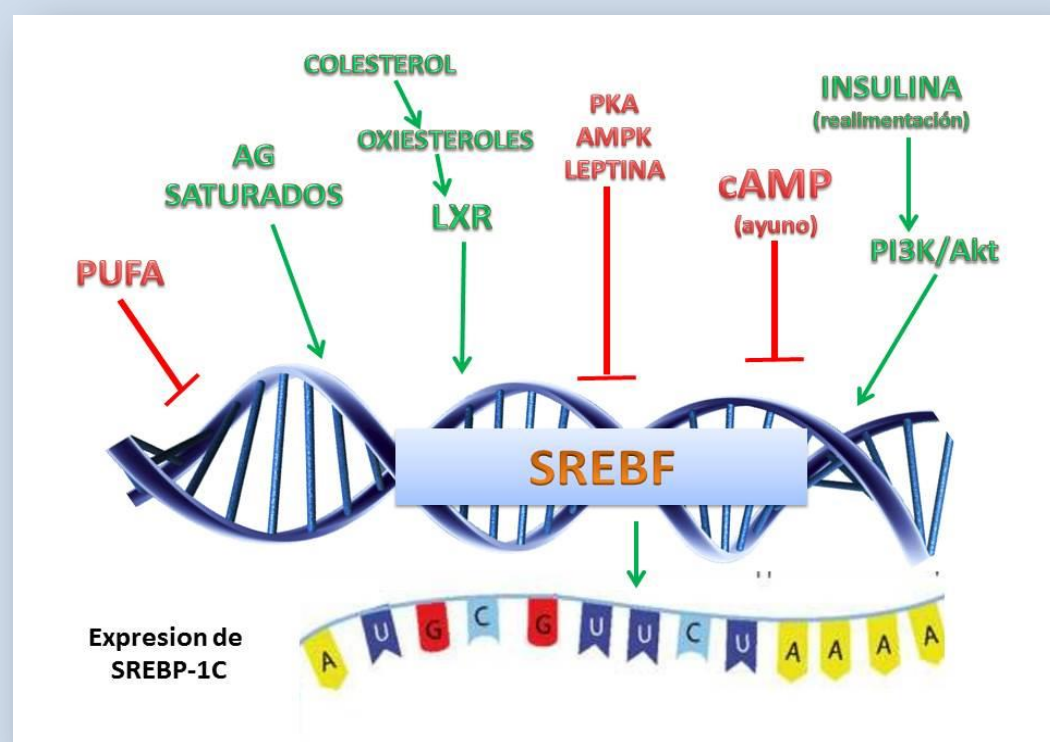
**Introducción:** La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es secundaria a la acumulación de grasa, principalmente triglicéridos (TG) en los hepatocitos y los pacientes pueden presentar: lesiones de esteatosis hepática simple (EH), esteatosis con inflamación (esteatohepatitis, EHNA), cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad, son los principales factores asociados a la EHGNA que está considerada como la expresión hepática del síndrome metabólico (SM).

**Objetivo:** En este trabajo se revisa la función de los factores de transcripción SREBP-1c, CHREBP, LXR y PPAR $\gamma$  implicados en la lipogénesis hepática precursora del EHGNA y su progresión a EHNA.

**Metodología:** Se realiza la búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos Pubmed y Elsevier, y libros y artículos encontrados a partir de la biblioteca virtual de la UCM y Google académico y se seleccionan los artículos más relevantes de los últimos 10 años.

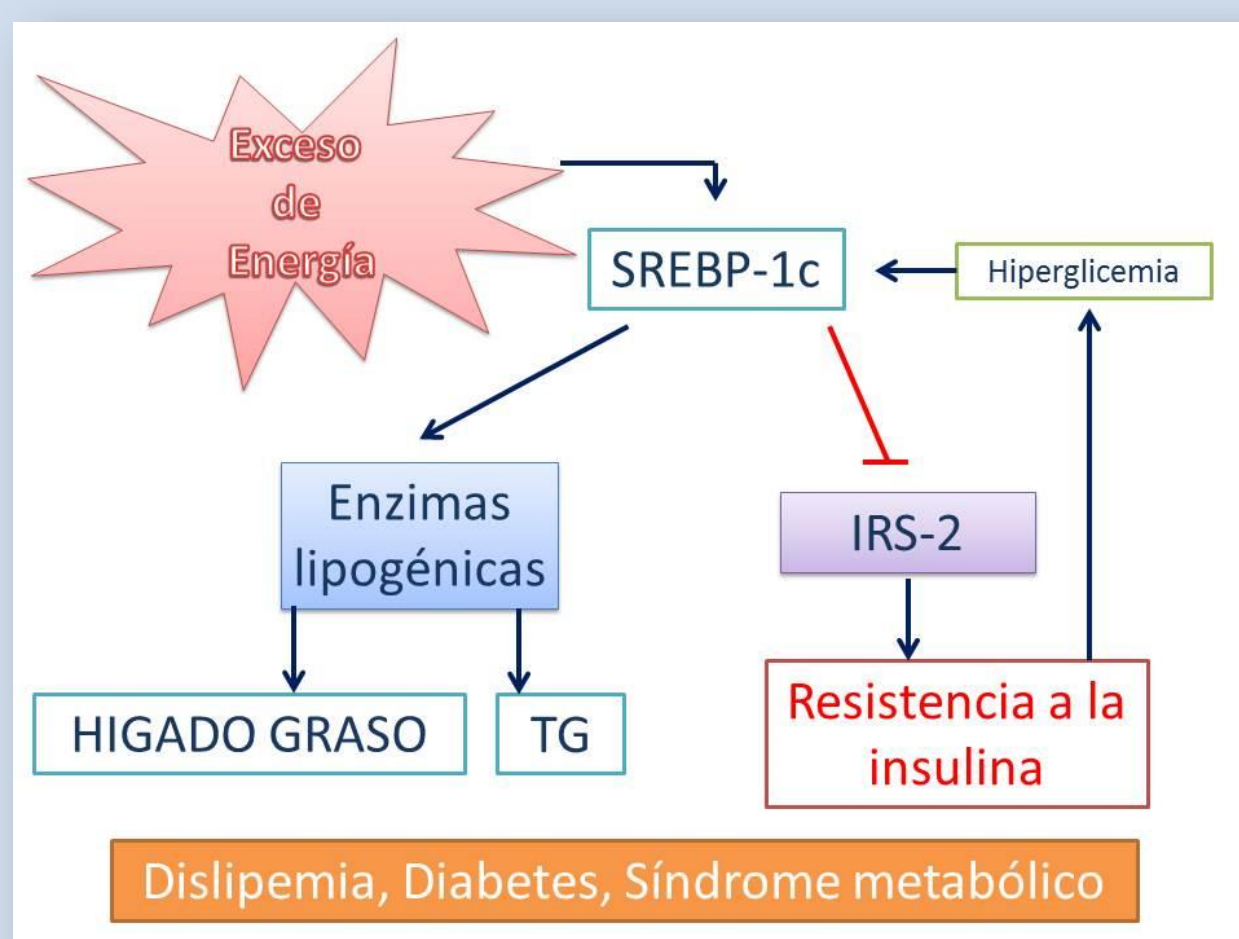
## El factor SREBP-1c hepático juega un papel esencial en el desarrollo del EHGNA

El aumento de la concentración de la proteína de unión al elemento regulador del esteroide (SREBP-1c) es un mecanismo potencial para aumentar la síntesis *de novo* de los AG en el hígado, al regular al alza los genes glucolíticos y lipogénicos en cooperación con LXR y ChREBP, en situaciones de hiperinsulinemia e hiperglucemia.



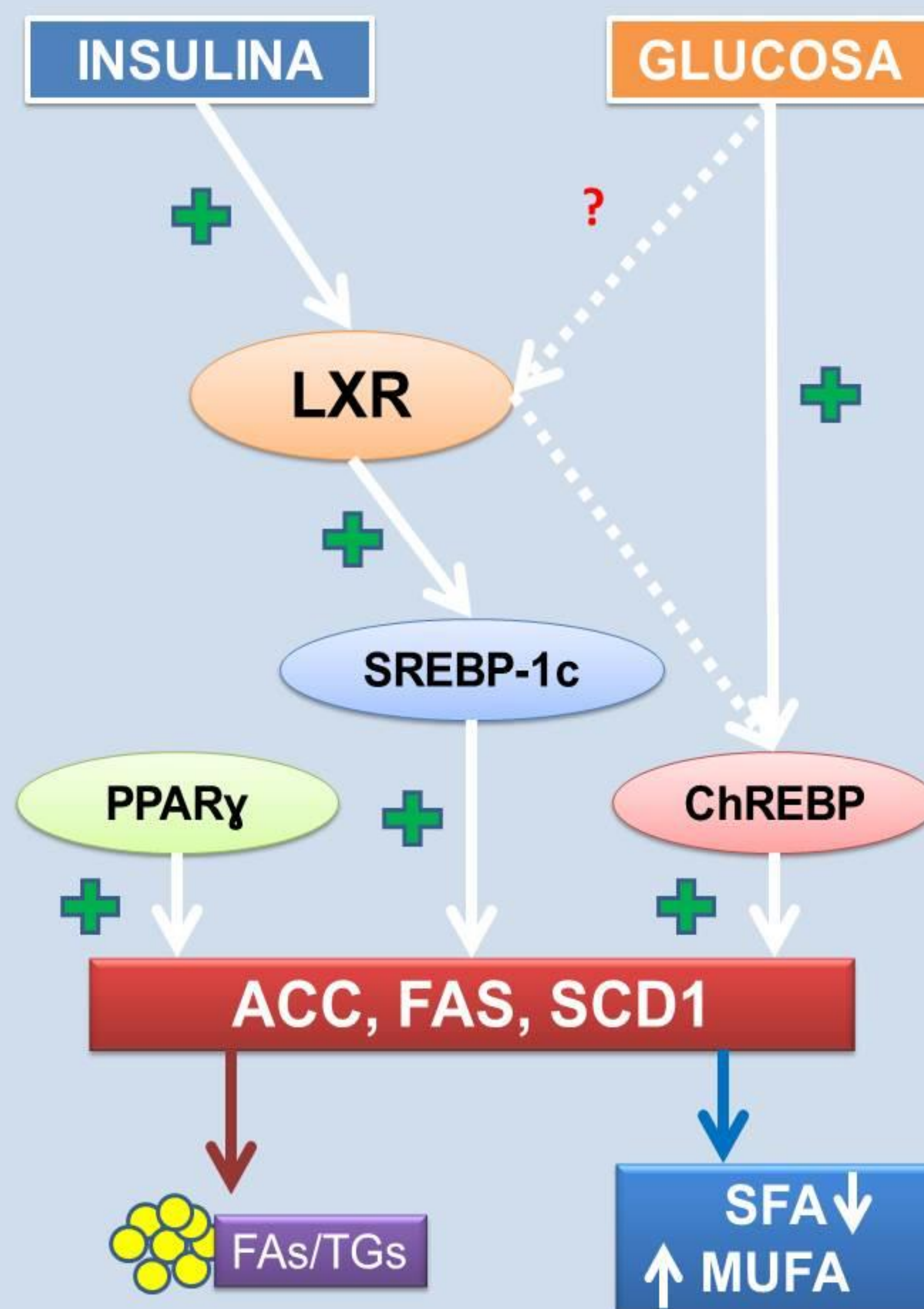
## Contribución de SREBP-1c al desarrollo de patologías metabólicas

Varios estudios experimentales han demostrado el papel fundamental que tiene SREBP-1c como inductor del EHGNA, a consecuencia de la ingesta de un exceso de calorías procedentes de grasa o de carbohidratos, mientras que por el contrario, la deficiencia hepática de SREBP-1c o la administración de PUFAs reducen muy significativamente la infiltración grasa del hígado.



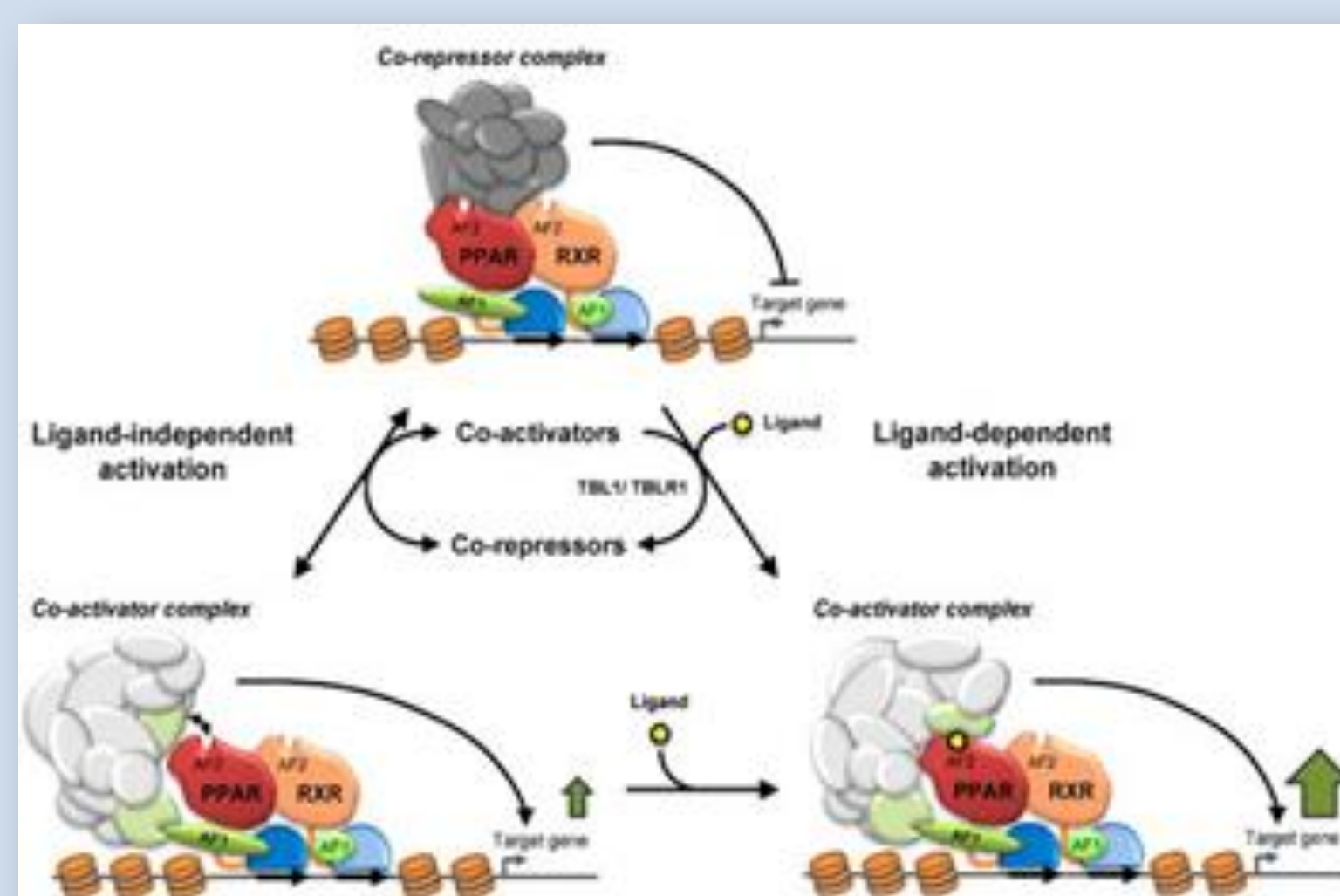
## Conclusiones

- El EHGNA puede ser considerado como la manifestación hepática del SM cuya primera causa es la Resistencia a la insulina.
- El acúmulo de TG en los hepatocitos se debe al aumento del aporte de AGL circulantes y de la lipogénesis *de novo*.
- SREBP-1c, ChREBP y LXR forman una red funcional interactiva que regula al alza la transcripción de genes que codifican enzimas de la biosíntesis de AG y TG en respuesta a insulina, glucosa y oxiesteroides y que están implicados en el desarrollo del EHGNA.
- Los PPAR $\gamma$  regulan la expresión de genes implicados en la homeostasis lipídica, el metabolismo glucídico, la inflamación y la diferenciación celular.



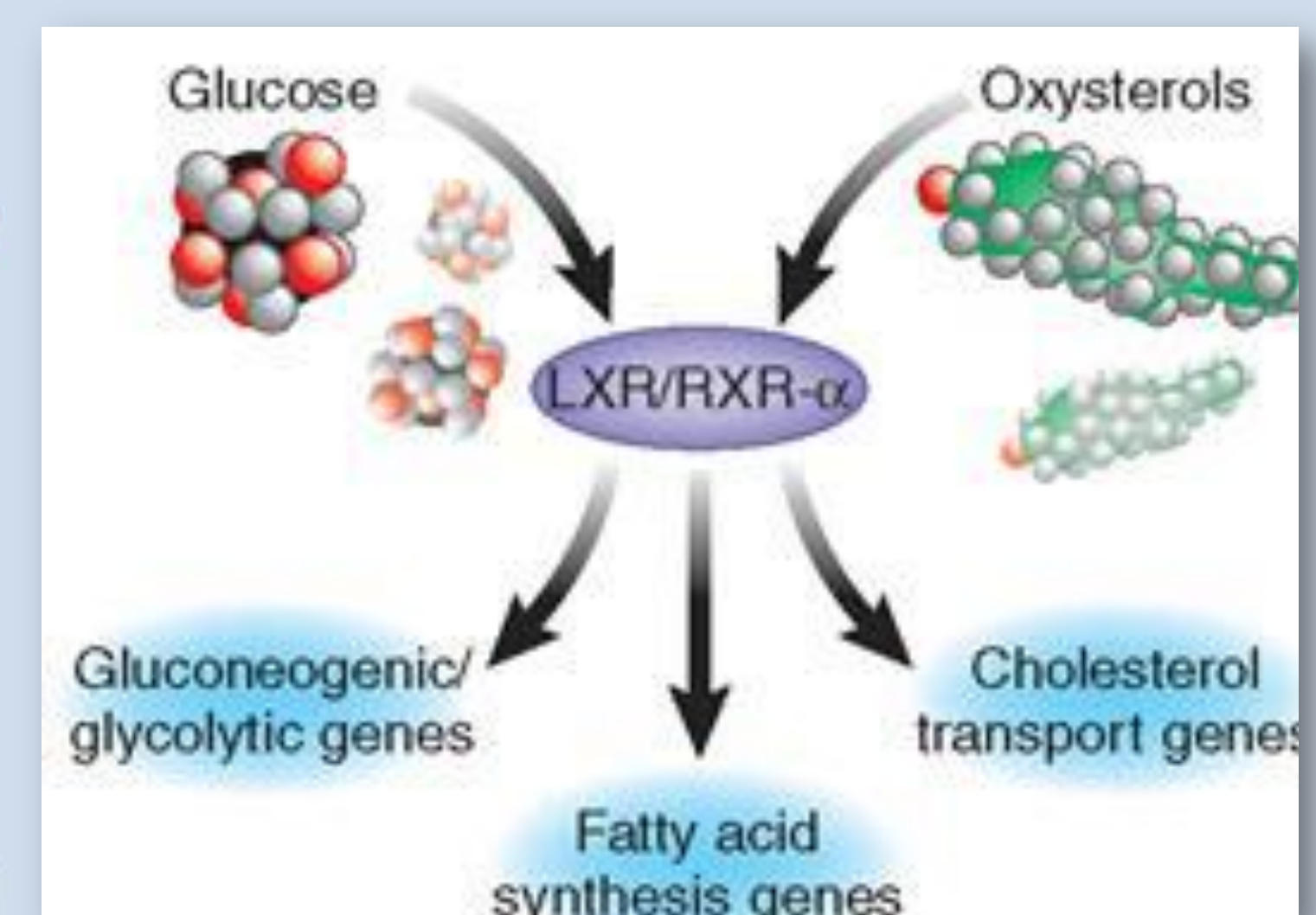
## PPAR $\gamma$ en esteatosis hepática

El receptor activado por el proliferador del peroxisoma gamma (PPAR $\gamma$ ) está implicado en la adipogénesis y el metabolismo lipídico mediante su activación por ligando endógenos y exógenos. Promueve la diferenciación de adipocitos y el transporte, la síntesis y la captación de AG en el tejido adiposo. En condiciones normales se expresa a niveles muy bajos en hígado, sin embargo, la expresión hepática de PPAR $\gamma$  se encuentra elevada en modelos animales de obesidad y diabetes y en pacientes obesos que desarrollan EHGNA.



## ChREBP y EHGNA

Como intermediario de LXR y actuando en sinergia con SREBP-1c, la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP) regula al alza la expresión de genes implicados en el metabolismo de glúcidos y lípidos, incrementando la lipogénesis *de novo*, por lo que puede considerarse como un mediador de la conversión de un exceso de carbohidratos en lípidos, cuya activación puede inducir el desarrollo del EHGNA. El aumento de la expresión de la enzima SCD1, cuyo gen es blanco de ChREBP y que convierte los AGS en AG monoinsaturados (MUFAs), parece ser fundamental para implementar el efecto beneficioso que la activación de ChREBP tiene en la esteatosis hepática.



## LXR es el regulador fundamental de la biosíntesis de los AG en el hígado

El receptor X hepático (LXR) es un factor de transcripción activados por ligando y cuya función es esencial en la regulación del metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares y en el control de la homeostasis lipídica y glucídica y de la inflamación, en respuesta a oxiesteroides. Su función se que lleva a cabo mediante un doble mecanismo:

- Efecto directo** sobre los genes que codifican las enzimas lipogénicas ACC, FAS y SCD-1.
- Efecto indirecto** mediante el control de la expresión génica de SREBP-1c y ChREBP, que son dianas de LXR.

- De toda la bibliografía se destacan las siguientes citas:
- Shimomura, I., Bashmakov, Y., Horton, J.D., 1999. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. J Biol Chem 274, 30028-30032
  - Solís Herruzo JA, García Ruiz I, Pérez Carreras M, Muñoz Yagüe MT. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. Rev. Esp Enferm Dig 2006;98:844-74
  - Medina J. Fernández-Salazar I.I., García-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Diabetes Care 2004;27:2057-66
  - Eissing, L., Scherer, T., Tödter, K y col. 2013. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP- $\beta$  and metabolic health. Nat. Commun 4, 1528-1549.